



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①⑩ **DE 41 17 078 A 1**

⑤① Int. Cl. 5:
A 61 K 9/12

②① Aktenzeichen: P 41 17 078.4
②② Anmeldetag: 25. 5. 91
④③ Offenlegungstag: 26. 11. 92

DE 41 17 078 A 1

⑦① Anmelder:
Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim, DE

⑦② Erfinder:
Lohmann, Helmut, Dr., 6507 Ingelheim, DE;
Pollmann, Wolfgang, Prof. Dr., 6233 Lorch, DE;
Schnecker, Kurt, Dr., Wien, AT; Zierenberg, Bernd,
Dr., 6530 Bingen, DE

⑤④ Verfahren zur Herstellung therapeutisch anwendbarer Aerosole

⑤⑦ Aus wäßrigen Zubereitungen bestimmter therapeutisch
verwendbarer Proteine werden mit Hilfe bekannter Ultra-
schallzerstäuber lungengängige Aerosole erzeugt.

DE 41 17 078 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Aerosolen für die inhalative Applikation von Proteinen, bei dem diese Verbindungen mit Hilfe von Ultraschallzerstäubern in die Aerosolform gebracht und das Aerosol den Atemorganen zugeführt wird.

Die Anwendung von Arzneistoffen in Form inhalierfähiger Aerosole ist seit langem bekannt. Solche Aerosole dienen nicht nur zur Behandlung von Atemwegserkrankungen wie Asthma; sie werden vielmehr auch verwendet, wenn die Lunge oder die Nasenschleimhäute als Resorptionsorgan dienen sollen. Häufig können so hohe Blutspiegel des Wirkstoffs erzeugt werden, auch um Krankheiten in anderen Körperregionen zu behandeln.

Zur Herstellung von Aerosolen werden in der therapeutischen Praxis mehrere Verfahren angewendet. Entweder werden Suspensionen oder Lösungen von Wirkstoffen mit Hilfe von Treibgasen versprüht oder Wirkstoffe in Form mikronisierter Pulver in der Atemluft verwirbelt oder schließlich Lösungen mit Hilfe von Verneblern zerstäubt.

Unter den Vorrichtungen, die zur Erzeugung von Aerosolen dienen, gewinnen zunehmend Geräte an Bedeutung, die Schwingungen im Ultraschallbereich nutzen.

Bei komplizierter gebauten Molekülen, z. B. Insulin, Surfactant, führt die Verneblung mit Ultraschallgeräten leicht zu einer störenden Verminderung der Wirkstoffaktivität (F.M. Wigley et al., DIABETES, Vol. 20, No. 8, S. 552), vermutlich durch Scherkräfte und Erwärmung. Wegen dieser und ähnlicher Befunde besteht in der Fachwelt die Meinung, daß Proteinzubereitungen nicht ohne entscheidenden Aktivitätsverlust mit Hilfe von Ultraschallzerstäubern in feinteilige Aerosole übergeführt werden könnten.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß durch Verneblung flüssiger Zubereitungen bestimmter Proteine mit Ultraschallgeräten Aerosole erzeugt werden können, die aufgrund eines günstigen Tröpfchenspektrums (Teilchen überwiegend $< 10 \mu$) gut inhalierbar sind und die volle Aktivität aufweisen.

Therapeutisch wirksame Proteine, die erfindungsgemäß verwendet werden können, sind z. B.

Interferon-alpha
Interferon-beta
Interferon-gamma
TNF-alpha
TNF-beta
Mn-SOD
Lysozym
VAC-alpha
ACTH (Corticotrophin)
Vasopressin
Anerod
Antithrombin III
Aprotinin
Asparaginase
Bacitracin
Batroxobin
Proconvertin
Blutger. Faktor II, VII, VIII, IX, X
Calcitonin
Capreomycin
Fibrinogen
Follitropin
Glucagon

Choriongonadotropin

Gramicidin

Insulin

Oxytocin

5 CCK

Pentagastrin

Polymyxin B

Secretin

Somatostatin

10 Somatotropin

Orgotein

Thrombin

Thyrotrophin

Protirelin

15 Tyrothricin

Urokinase

Vancomycin

Vasopressin

Actilyse (tPA)

20 Urotilatin

HANAP (humanes arteriales natriuretisches Peptid)

HPTH 1-38 (humanes Parathormon der Sequenz 1-38)

GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone)

CRF (Corticotrophin Releasing Factor)

25 PTH (Parathormon)

Pept. NPY-Antagonisten

FGH

Pept. Bradykinin-Antagonisten

Anti-ICAM (z. B. Fab)

30 VIP-Peptide

ARDS

Die Proteine werden vorzugsweise in wäßrigen Zubereitungen zerstäubt. Geeignet sind insbesondere isotonische Präparate. Die Zubereitungen können gewünschtenfalls Hilfsstoffe enthalten, z. B. oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, Stabilisatoren und/oder Konservierungsstoffe, gegebenenfalls auch weitere Wirkstoffe. Die oberflächenaktiven Stoffe können 35 eingesetzt werden, um durch optimale Einstellung der Oberflächenspannung eine günstige Tröpfchengröße in gut reproduzierbarer Weise zu erhalten. Häufig erweist es sich als vorteilhaft, wenn die Oberflächenspannung der Zubereitung etwa der Oberflächenspannung des 40 Wassers gleich ist.

Als Emulgator und Stabilisator kann Benzalkoniumchlorid verwendet werden, geeignete Konservierungsstoffe sind beispielsweise Thiomersal, Phenol, o-Kresol, Benzylalkohol.

50 Erfindungsgemäß verwendbare Ultraschallzerstäuber haben eine Frequenz von 1 bis 10 MHz, bevorzugt ist der Frequenzbereich zwischen 1 und 4, insbesondere von 2 bis 3 MHz. Besonders bewährt sich das Inhaliergerät gemäß EP-A 8 81 20 823.5, das in schonender Weise 55 Tröpfchen optimaler Größe liefert. Die gewünschte Menge der zu zerstäubenden Zubereitung wird dem schwingungserzeugenden System mittels üblicher Dosiervorrichtung (Docht, Mikropumpe u. dgl.) zugeführt. Mit dem genannten Gerät und ähnlich gebauten gelingt 60 es sogar, empfindliche Proteine wie Insulin oder Surfactant ohne störenden Aktivitätsverlust in lungengängige Aerosole überzuführen.

Patentansprüche

65

1. Verfahren zur Herstellung von Aerosolen für die Applikation von Proteinen in die Atmungsorgane, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Zerstäu-

bung wäßriger Zubereitungen therapeutisch wirksamer Proteine mit Ultraschallzerstäubern, die im Frequenzbereich zwischen 1 und 10 MHz arbeiten, erzeugt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Proteine Verbindungen aus der Gruppe der Interferone, TNF, TPA, Mn-SOD, Lysozym, VAC, ACTH (Corticotrophin), Vasopressin, Alerod, Antithrombin III, Aprotinin, Asparaginase, Bacitracin, Batroxobin, Proconvertin, Blutger. Faktor II, VII, VIII, IX, X, Calcitonin, Capreomycin, Fibrinogen, Folitropin, Glucagon, Choriongonadotropin, Gramicidin, Insulin, Oxytocin, CCK, Pentagastrin, Polymyxin B, Secretin, Somatostatin, Somatotropin, Orgotein, Thrombin, Thyrotrophin, Protirelin, Tyrothricin, Urokinase, Vancomycin, Vasopressin, Actilyse (tPA), Uroclatin, HANAP (humanes arteriales natriuretisches Peptid), HPTH 1-38 (humanes Parathormon der Sequenz 1-38), GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone), CRF (Corticotrophin Releasing Factor), PTH (Parathormon), Pept. NPY-Antagonisten, FGH, Pept. Bradykinin-Antagonisten, Anti-ICAM (z. B. Fab), VIP-Peptide, ARDS, verwendet werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, Stabilisatoren und/oder Konservierungsstoffe enthält.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung einen oder mehrere zusätzliche Wirkstoffe enthält.

5. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberflächenspannung der Zubereitung in der Größenordnung der Oberflächenspannung des Wassers liegt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Ultraschallzerstäuber verwendet wird, der im Frequenzbereich von 1 bis 4, vorzugsweise von 2 bis 3 MHz arbeitet, insbesondere ein Zerstäuber gemäß EP-A 8 81 20 823.5 oder ähnlicher Bauart.

45

50

55

60

65

— Leerseite —